



Паранеопластические синдромы

КЛЮХИН В.В.

*Студент 5 курса педиатрического факультета
Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава
России*

Челябинск 2020 год

Определение

- **Паранеопластические синдромы (ПС)** - называют клинико-лабораторные проявления опухоли, наблюдаемые в отдалении от первичного очага и возникающие в результате биохимических, гормональных или иммунологических нарушений, индуцированных опухолью.
- Паранеопластические синдромы (ПС) наблюдаются у **10-15%** всех больных.

Классификация



Гематологически

Ревматологические

Эндокринные

Неврологические

Кожные ПНС



Лихорадка

Кахексия

Диффузный проливной

ПОТ

Основные патогенетические механизмы развития ПНС

- Выброс БАВ опухолевой клеткой при гибели
- Остановка дифференцировки, продукция ГП веществ их секреция

- Вмешательство в метаболизм естественных гормонов и медиаторов

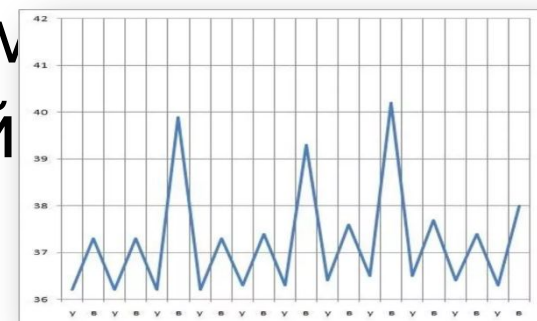
- Тканевые продукты, не имеющие в норме **контакта** с иммунными клетками, в результате неполноценности сосудистого аппарата и БМ поступают в циркуляцию

Критерии паранеопластического синдрома

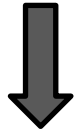
1. Сосуществование ПНС и опухоли
2. Их параллельное развитие
3. Склонность к рецидивированию
4. Резистентность к лечению (антикоагулянты, ГКС, НПВС и др.)
5. Ослабление или появление ПНС после хирургического, химиотерапевтического, лучевого лечения
6. Возобновление ПНС при рецидиве опухоли или метастазировании

Лихорадка как паранеопластический синдром

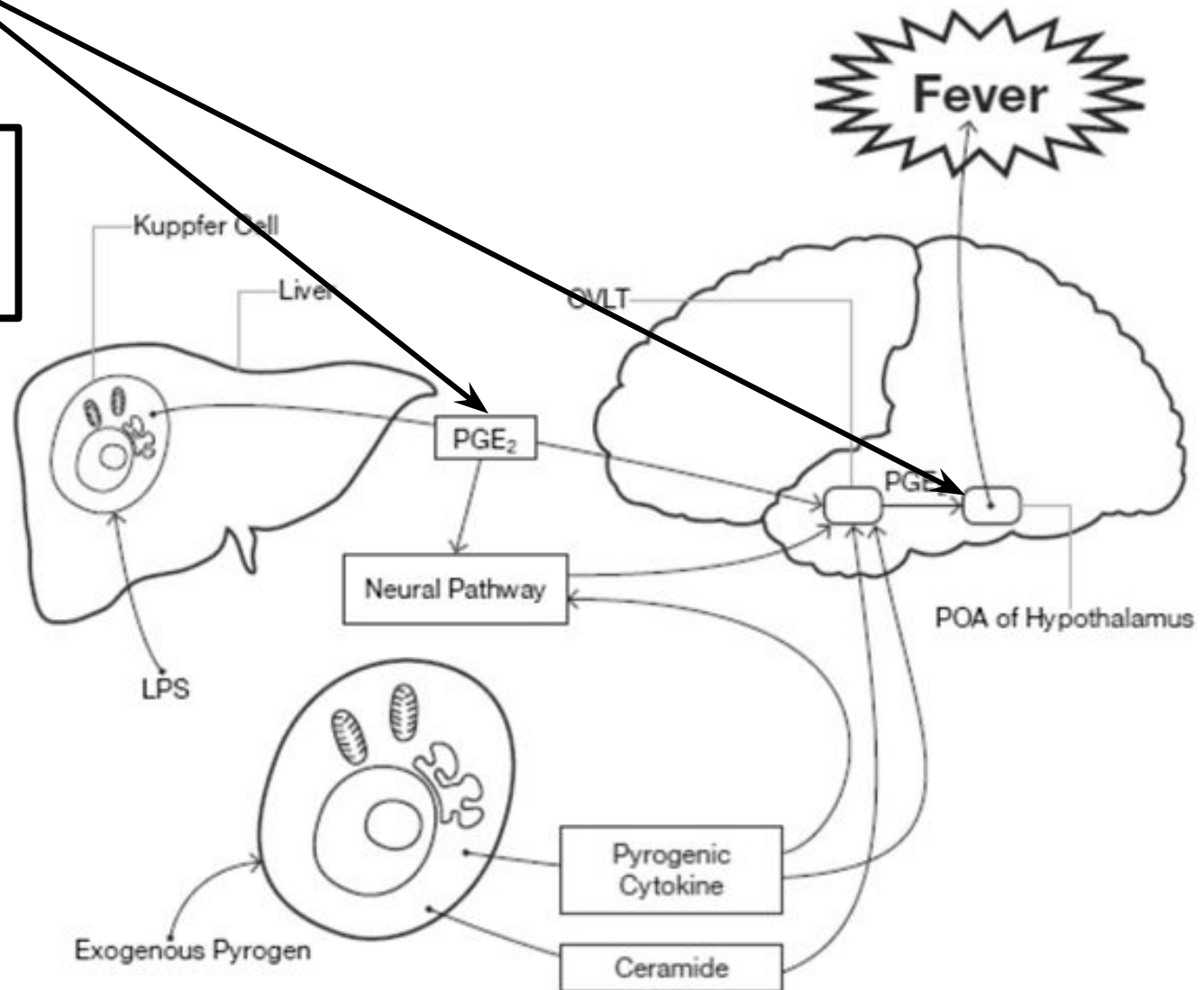
- Отмечается у **21-59%** онкологических пациентов.
- *Колоректальный рак – 66%, опухоли печени – 44%, рак желудка – 41%, опухоли почек – 2% (при почечно-клеточной карциноме у 50% больных).*
- **По течению:** перманентное – **55%** (хар-ка для почечно-клеточного рака), интермиттентное – **31%** - лихорадка Пеля – Эбштейн-ДВКЛЛ).



- IL-1 β , TNF- α , IL-6, INF- γ



- Эндогенные пирогены



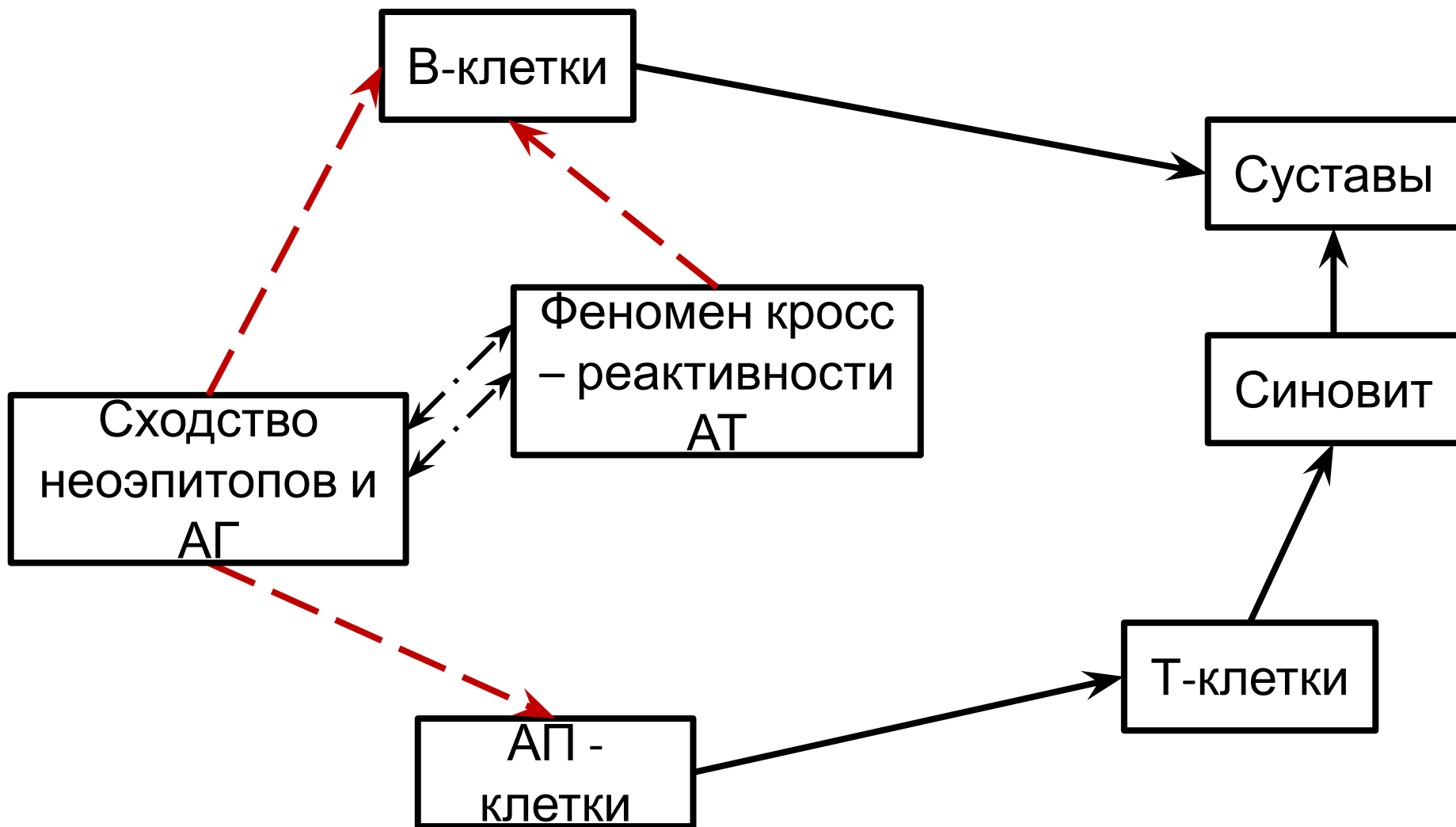
Ревматологические ПНС

1. Паранеопластический артрит (РА)
2. Пальмарный фасциит и синдром полиартрита (PFPAAS)
3. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями (САМ)
4. Панкреатический панникулит и полиартрит (PPP)
5. Опухоль - индуцированная остеомалация (ТЮ)
6. Гипертрофическая остеартропатия (НМО)

Отличительные особенности ревматических ПНС

- Нехарактерный возраст манифеста.
- Отсутствие полового диморфизма (СКВ у мужчин, АС у женщин).
- Упорное течение, быстрая прогрессия, которая не характера для данной нозологии.
- Резистентность ревматического заболевания к специфической противовоспалительной терапии (отсутствие эффекта на метотрексат при ПА).
- Лихорадка, которая не купируется а/б препаратами.

Паранеопластический артрит (РА)



Характеристика ПА

1. Характерен **синовит** обычно начинается как острый асимметричный (91 %) поли- (34 %), олиго- (48 %) или моноартрит (18 %).
2. *Лабораторно:* повышение реактантов ОФ: С-реактивный белок, СОЭ.
3. Опухоли, при которых наиболее часто возникает: аденокарцинома легкого, молочной железы, гемобластозы.
4. *Определяющий фактор:* плохой ответ на базисную терапию, в частности на ГКС.

Ремиттирующий, серонегативный, симметричный синовит



Пальмарный фасциит и синдром полиартрита (PFPA)

Влияние
эстрогенов?

Иммунные
механизмы?



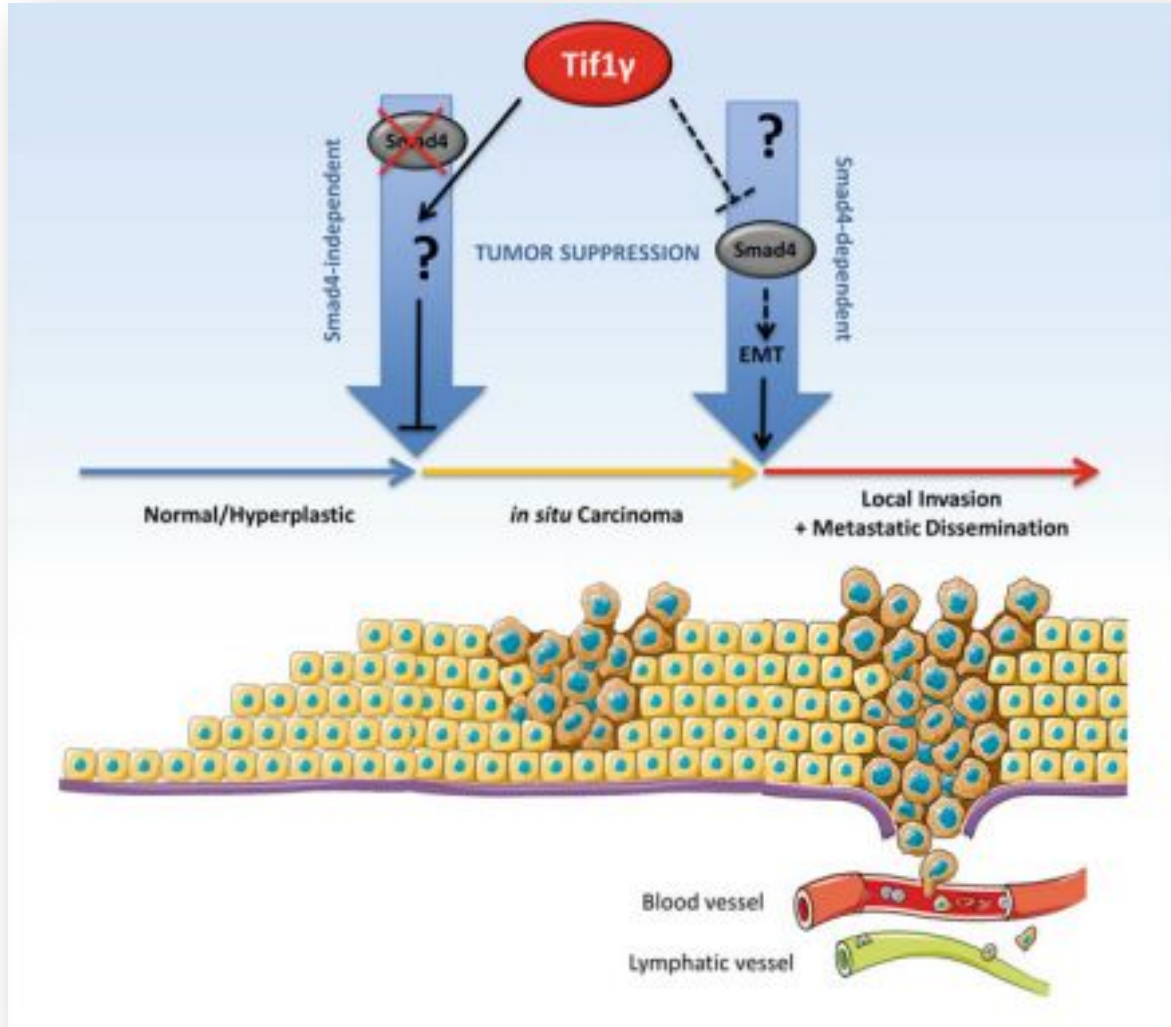
PFPAS

- Впервые был описан в 1982 Medsger *et al.*
- **Пальпаторно:** уплотнением тканей ладони и быстро прогрессирующими сгибательными контрактурами, «woody hands».
- Могут повышаться онкомаркеры, такие как: *СА 125* и *СА19-9*.
- Чаще всего возникает при аденокарциноме яичника.

**Узловой ладонный
фасциит и сгибательная
контрактура, у пациента с
аденокарциномой
яичников**

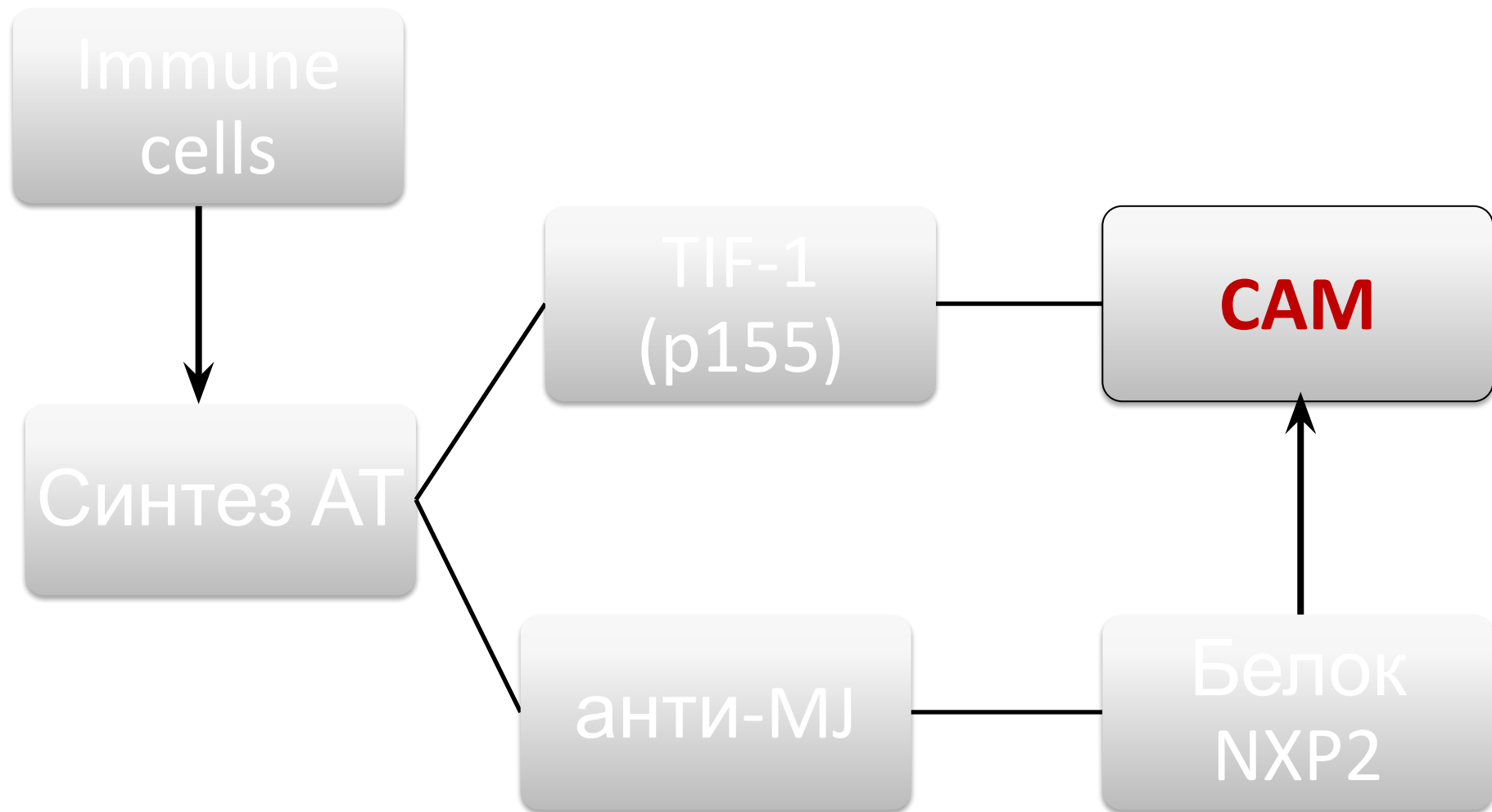


Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями (САМ)



- Роль TIF-1 в опухолевой супрессии

Патогенез САМ



- **Мета-анализ** подтвердил, что дерматомиозит связан с неоплазией примерно в **24 %** случаев. (*Z.A. Zahr, A.N. Baer, Malignancy in myositis, Curr. Rheumatol. Rep.*)
- **Клиника:** мышечной слабостью (симметричная), намного реже выявляются суставные проявления и кожные проявления.
- **Опухоли:** рак лёгких, матки, яичников, ЖКТ, мочевого пузыря, гемобластозы, назофарингеальная карцинома.

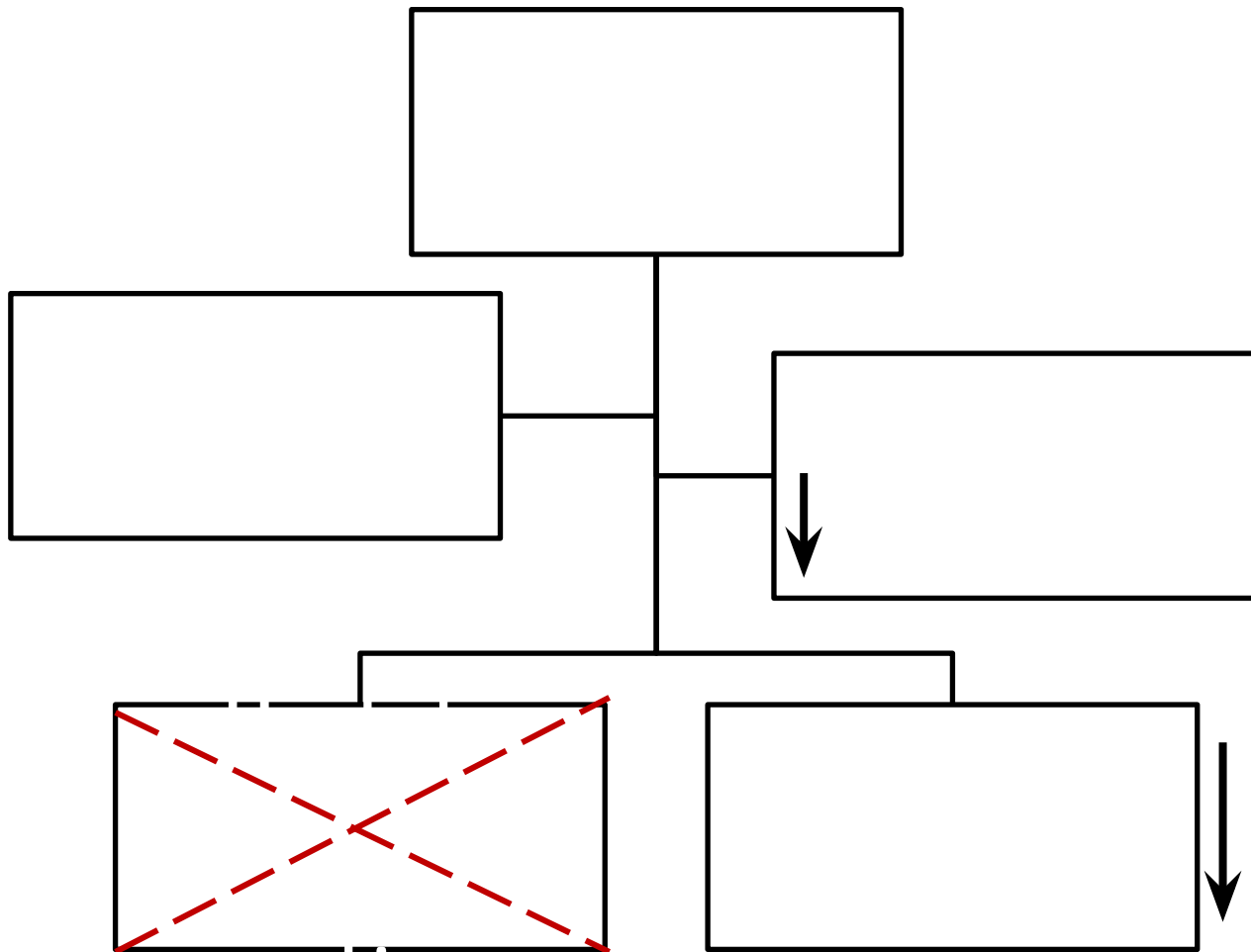
Панкреатический панникулит и полиартрит (РРР)

- Полиартрит в сочетании с панникулитом, напоминающим узловатую эритему.
- **Основное звено** патогенеза: *высокий уровень сывороточной липазы.*
- Полиартрит чаще всего поражает голеностопные, коленные, лучезапястные и пястно-фаланговые суставы.
- В более чем **130** публикациях РРР ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

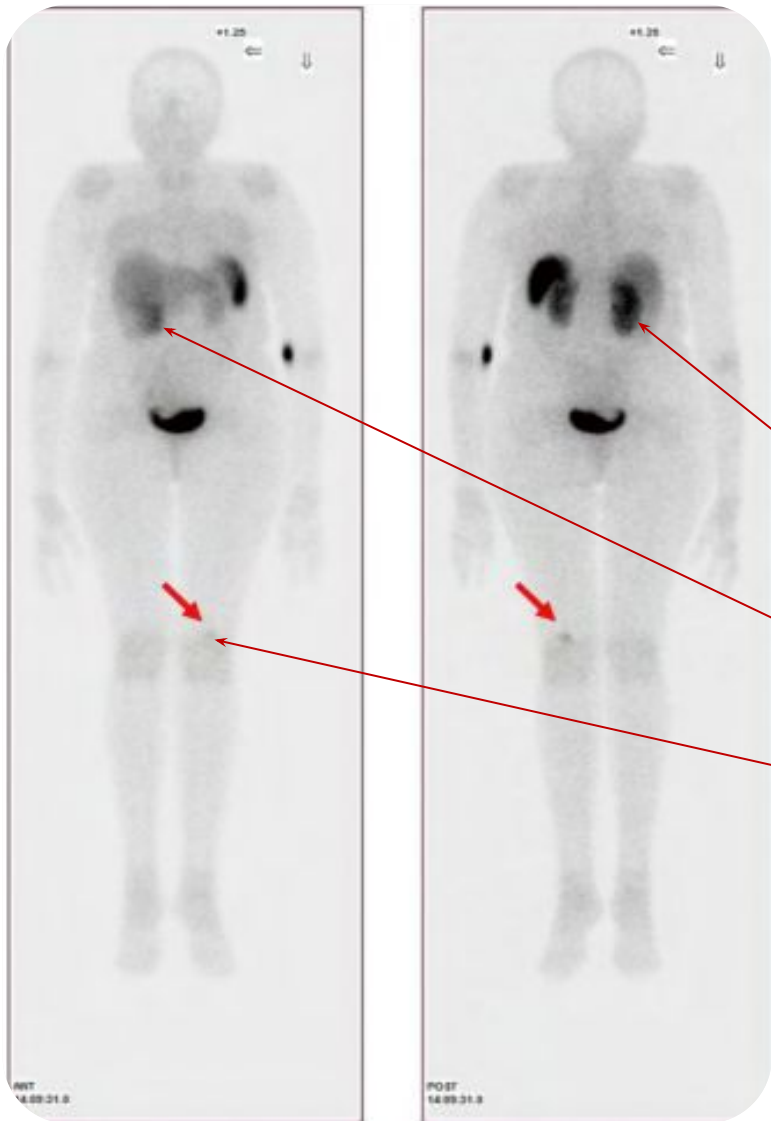


Узелковое
воспаление
подкожной
клетчатки у
пациента с РРР.

Опухоль - индуцированная остеомалаяция (ТЮ)



- **Клиника:** прогрессирующие костные боли, спонтанные переломы, мышечная слабость.
- **Лабораторная характеристика :** гипофосфатемией, гиперфосфатурией, повышение ЩФ, нормального или сниженного уровня кальцитриола.
- Продуцируются *мезенхимальными* (костными) опухолями, в частности остеосаркомой.



- Очаги накопления РФМ в печени, сердце, почках, в области левого коленного сустава

Гипертрофическая остеоартропатия (НМО)

Секреция VEGF, PDGF

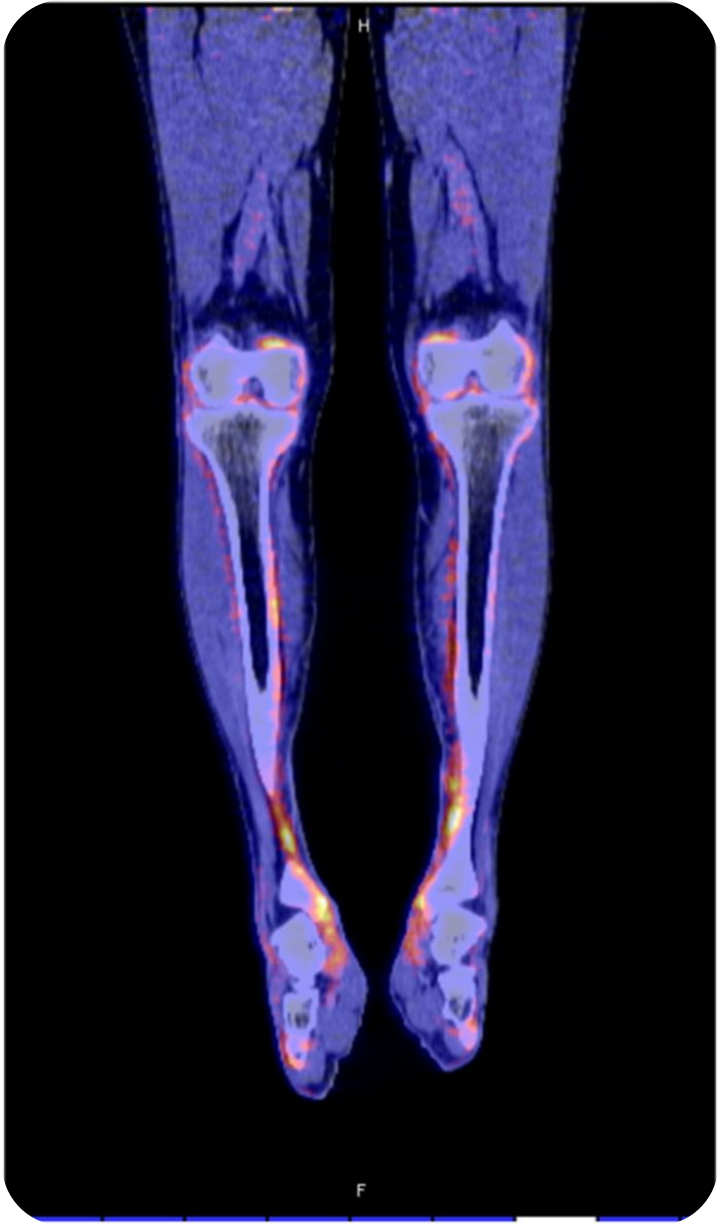
```
graph TD; A[Секреция VEGF, PDGF] --> B[VEGF - активация остеобластов]; B --> C[Концентрация циркулирующего PGE2]; C --> D[Развитие пролиферативного периостита]; D -.-> A;
```

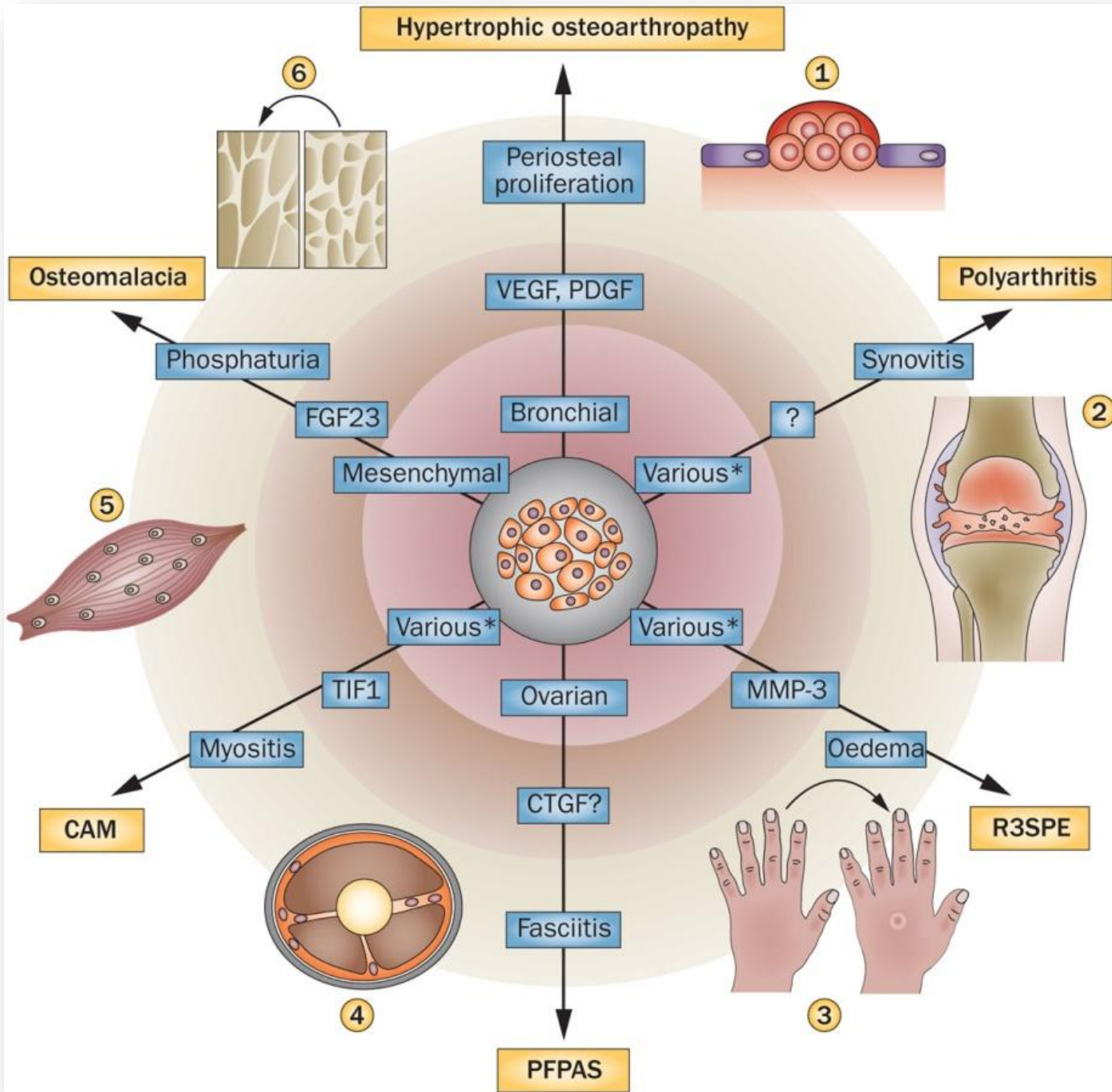
VEGF - активация остеобластов

Концентрация циркулирующего PGE2

Развитие пролиферативного периостита

- **Клиника:** дефигурация пальцев в виде «барабанных палочек», изменение ногтей в виде часовых стёкол, гипертрофические периоститы преимущественно длинных трубчатых костей
- **Опухоли:** бронхогенный рак лёгкого, мезотелиома плевры, лимфогранулематоз, опухоли ЖКТ
- **Лечение:** НПВС, бисфосфонаты (золендроновая кислота)





Гематологические ПС

Анемии (АИГА, ПНКА)



Лейкемоидные реакции



Тромбоцитопении
(ПИТП)



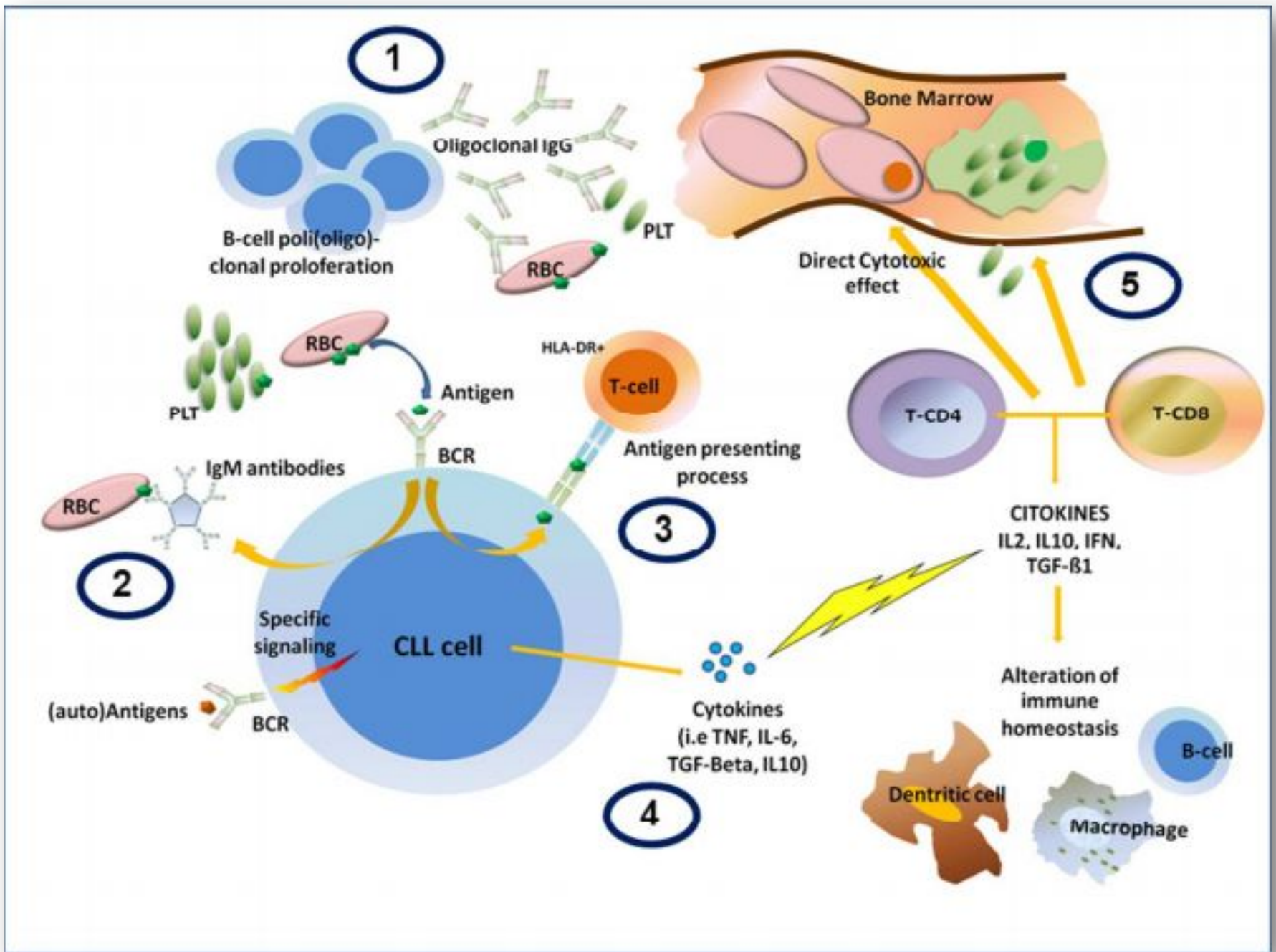
Эритроцитозы



Тромбозы (с-м Труссо)

Аутоиммунная гемолитическая анемия

- *Клиническая картина:* типичная для АИГА (астено – вегетативный, желтушный, инфильтративно-пролиферативный синдромы).
- *Лабораторные параметры:* нормохромная, нормоцитарная анемия, ретикулоцитоз, при б/х: повышение БР, повышение Fe, снижение гаптоглобина.
- Доказательство аутоиммунной природы: проведение пробы **Кумбса**.



- Наиболее часто встречается у пациентов с гемобластозами: **ХЛЛ, НХЛ.**

Hematology

Volume 12, Issue 2, April 2007, Pages 159-162

Mixed-type autoimmune haemolytic anaemia: Unusual cases and a case associated with splenic T cell angioimmunoblastic non-Hodgkins lymphoma (Article)

Win, N., Tiwari, D., Keevil, V.L., Needs, M., Lakhani, A. 

American Journal of Hematology

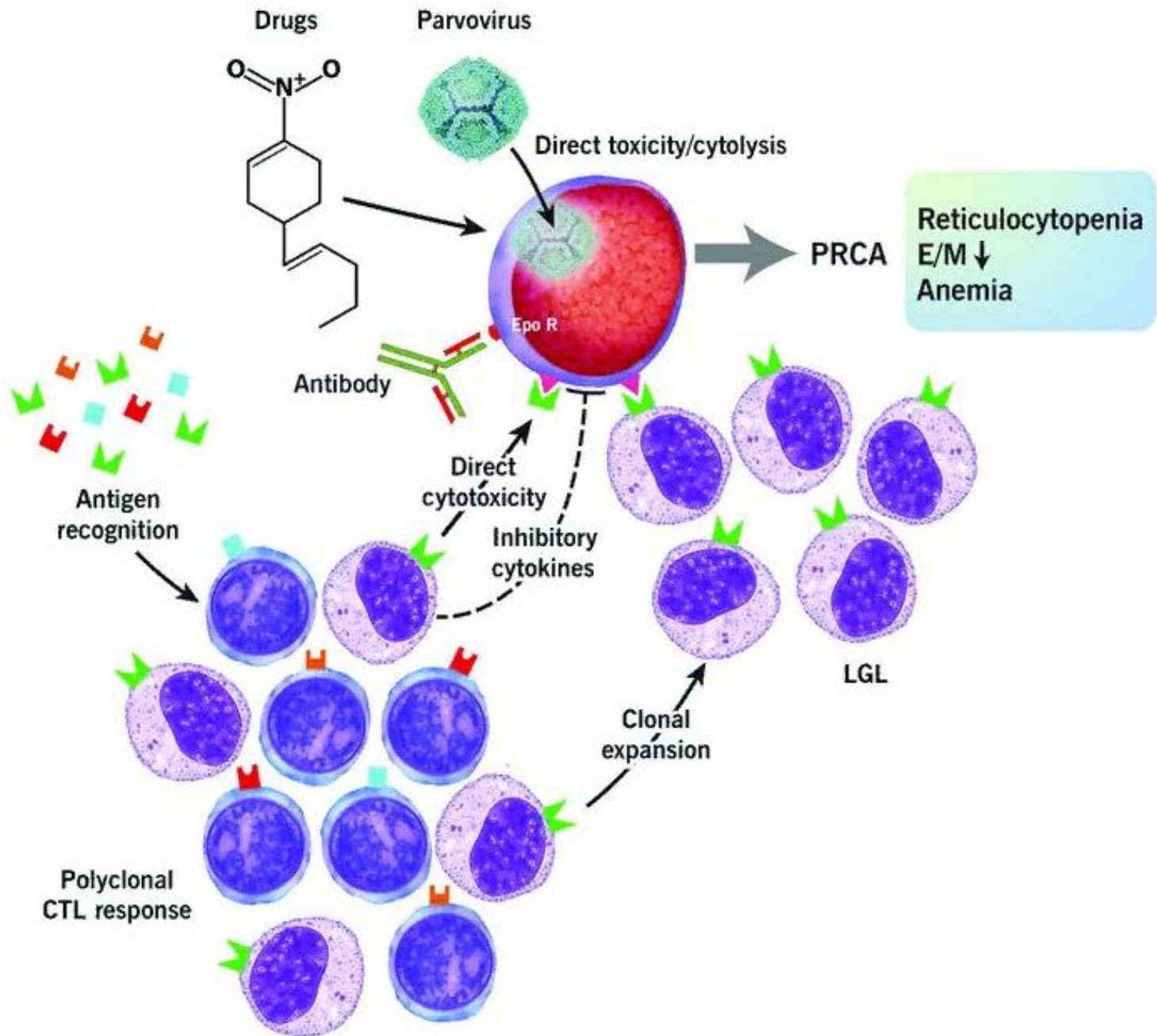
Volume 89, Issue 11, 1 November 2014, Pages 1055-1062

Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia (Review)

Visco, C., Barcellini, W., Maura, F., Neri, A., Cortelezzi, A., Rodeghiero, F. 

Красноклеточная аплазия (PRCA)

- **PRCA** – синдром аутоиммунного генеза, при котором возникает разрушение эритроидных предшественников в КМ, обычно PRCA ограничивается 1 ростком кроветворения.
- Клиническая картина характеризуется анемией различной степени тяжести.
- *Лабораторные характеристики:* нормохромная, нормоцитарная анемия, тяжелая ретикулоцитопения, аплазия ЭР в костном мозге.

A

Lymphoproliferative disorders

Chronic lymphocytic leukemia

LGL leukemia

Hodgkin disease

Non-Hodgkin lymphomas

Angioimmunoblastic lymphadenopathy

Multiple myeloma

Waldenstrom macroglobulinemia

Castleman disease

Other hematologic malignancies

Chronic myelogenous leukemia

Chronic myelomonocytic leukemia

Myelofibrosis with myeloid metaplasia

Essential thrombocythemia

Acute lymphocytic leukemia

Часто

Solid tumors

Thymoma

Gastric cancer

Breast cancer

Biliary cancer

Lung cancer

Thyroid cancer

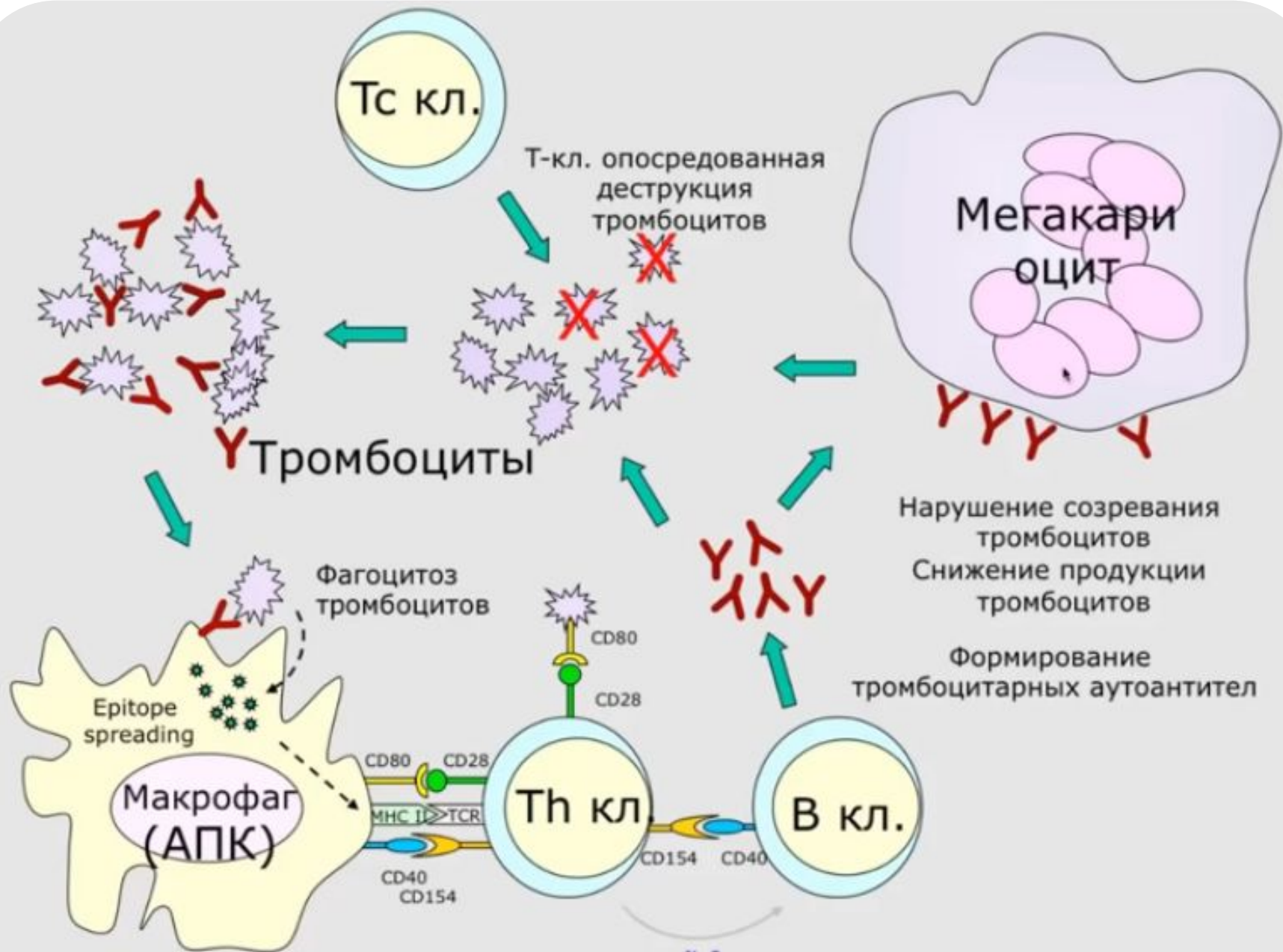
Renal cell carcinoma

Часто

- PRCA может ассоциироваться как с *гемобластозами* (ХЛЛ, НХЛ, макроглобулинемия Вальденстрема), так и с *солидными опухолями* (опухоли тимуса – тимома).
- **Лечение:** устранение этиологической причины, симптоматическая терапия (трансфузия R-массы), лечение рч ЭПО – неэффективно!

Иммунная тромбоцитопения

- **ИТ** – синдром аутоиммунной природы, которое характеризуется аномальным Т - клеточным ответом с формированием аутоантител к GP IIb/IIIa, GP Ib/IX.
- *Клиническая картина* в основном представлена геморрагическим синдромом, пролонгированные кровотечения различных локализаций .
- *Лабораторная характеристика:* тромбоцитопения - $100 \times 10^9 / \text{л}$, ТРО.



Механизмы клиренса тромбоцитов

1. Fc – зависимый механизм (эффекторы: макрофаги селезенки) – анти к Gp IIb/IIIa и Fc-γ рецепторы.
2. Fc – независимый механизм (эффекторы: макрофаги печени) – анти к Gp Ib и рецепторы Ashwell-Morell

- ПИТП может инициироваться следующими солидными опухолями: РМЖ, почечно-клеточный рак, рак яичников.
- **Лечение:** устранение этиологического фактора, при невозможности использование агонистов рецептора ТРО (ромиплостим - Энплейт[®], элтромбопаг - Револейд[®]), при тяжелой тромбоцитопении трансфузия

Паранеопластические гематологические нарушения

ПНП Гематологические нарушения	Клиническая картина	Целевые аутоантигены	Ассоциация с неоплазией
<i>Аутоиммунная гемолитическая анемия</i>	Анемия	Поверхностные антигены RBC	1. ХЛЛ 2. Лимфомы
<i>ПН красноклеточная аплазия</i>	Анемия	Эритропоэтин	1. ХЛЛ 2. Тимома
<i>Иммунная тромбоцитопеническая пурпура</i>	Тромбоцитопения	Гликопротеины PLT	1. Гемобластозы 2. Солидные опухоли

Злокачественный мигрирующий тромбофлебит

- «Феномен Труссо» — тромбофлебитами (“phlegmasia alba dolens”) связанный со злокачественными новообразованиями.
- Имеет ряд **особенностей**: процесс склонен к мигрированию, протекает со слабо выраженной воспалительной реакцией, часты эмболии.
- В общей популяции в 90% случаев ТГВ развивается в мышцах голеней. Тромбозы атипичных локализаций (вены ГМ, печеночные).



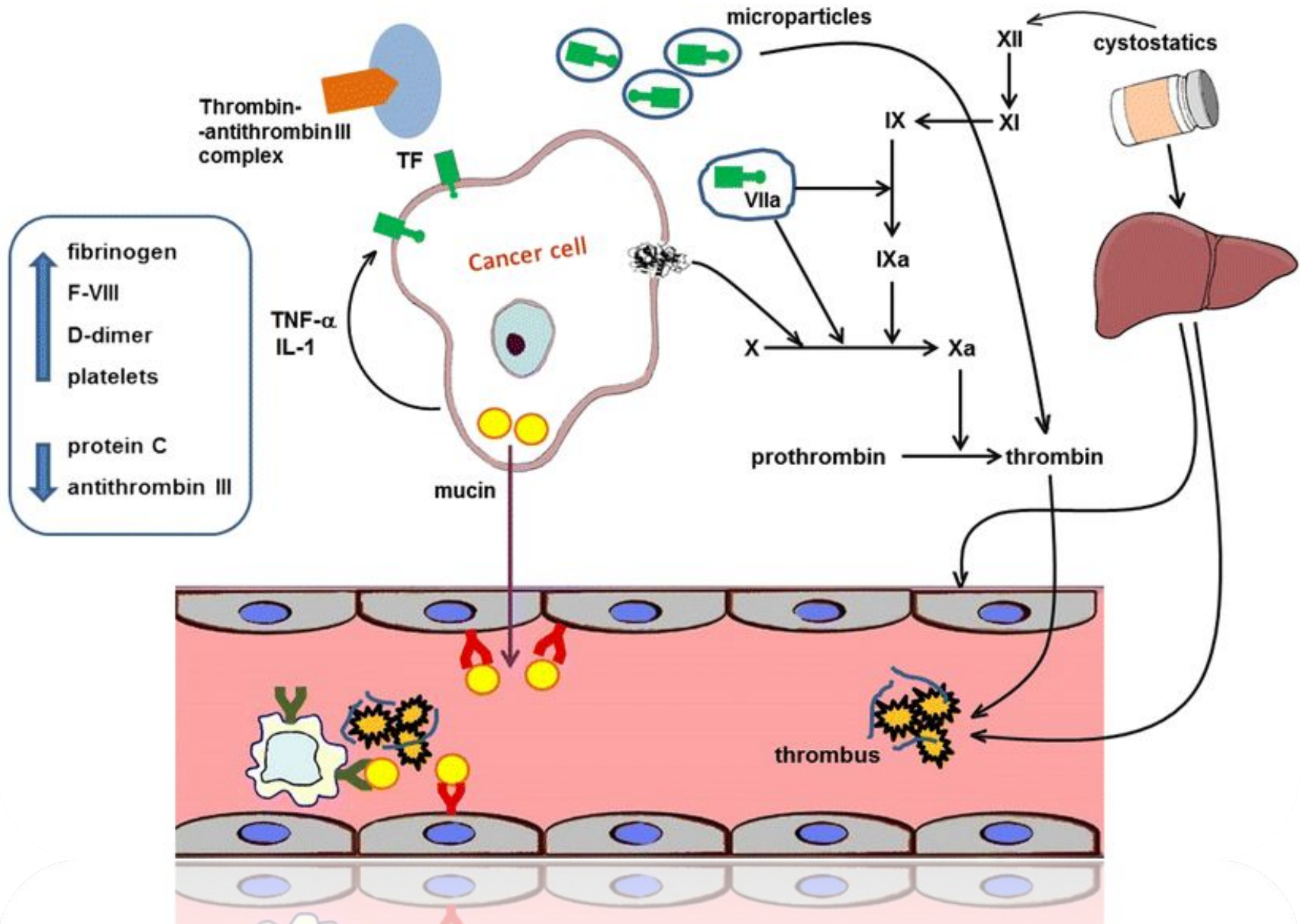
P-selectin

L-selectin

fibrin



cysteine proteinase cancer procoagulant



- Наиболее **диагностическое** значение: имеют Т-аТ, F1+2, рар, FDP, D - димер, PF4, растворимые селектины.
- Необходимо исключение АФС, возможных *генетических тромбофилий* (мутация Лейден, дефицит протеина С, АТ-3) у пациентов с тромбозами редких локализаций.
- **Лечение:** гепарины (НМГ).

Заключение

1. Часто **предшествуют** другим клиническим проявлениям новообразований и могут способствовать *своевременной диагностике и потенциальному излечению* от ЗНО .
2. После успешного удаления злокачественных клеток паранеопластические симптомы обычно **регрессируют** .
3. Паранеопластические симптомы также могут оказывать **значительное влияние** на **качество жизни, заболеваемость и смертность** пациентов с опухолями.

Благодарю за внимание!

«Viam supervadet vadens»



ИСТОЧНИКИ

- 1. Nature Reviews Rheumatology** - Manger, B. & Schett, G. (2014). Paraneoplastic syndromes in rheumatology.
- 2. Clinical Immunology** – Manger, B. & Schett, G. (2018). Rheumatic paraneoplastic syndromes – A clinical link between malignancy and autoimmunity.
- 3. Autoimmunity Reviews** – Geng, G. & Yu, X. et al (2020). Aetiology and pathogenesis of paraneoplastic autoimmune disorders.